

0-783189

На правах рукописи



Воробьев Алексей Юрьевич

**Н-АМИНОКАТИОНЫ АЗОТИСТЫХ ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКИХ
СОЕДИНЕНИЙ: ПОЛУЧЕНИЕ, СТРОЕНИЕ И СИНТЕТИЧЕСКОЕ
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ**

(02.00.03 – Органическая химия)

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук**

Новосибирск 2010

Работа выполнена в Новосибирском институте органической химии
им. Н. Н. Ворожцова СО РАН

Научный руководитель:

доктор химических наук,
профессор Бородкин Г. И.

Официальные оппоненты:

доктор химических наук,
доцент Колтунов К. Ю.

кандидат химических наук
Попов С. А.

Ведущая организация:

Омский государственный университет
им. Ф. М. Достоевского

Защита состоится «18» июня 2010 г. в 15⁰⁰ часов на заседании
диссертационного совета Д 003.049.01 при Новосибирском институте
органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН по адресу: 630090, г.
Новосибирск, проспект акад. Лаврентьева, 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского института
органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН.

Автореферат разослан «18» мая 2010 г.

НАУЧНАЯ БИБЛИОТЕКА КГУ



0000723135

Ученый секретарь
диссертационного совета

д. х. н.

Петрова Т. Д.

Общая характеристика работы

Актуальность темы. Соли N-аминокатионов гетероароматических соединений являются перспективными реагентами для прямого аминирования аренов, используются как энергоемкие материалы, вещества для нелинейной оптики. Они выступают как исходные соединения для синтеза конденсированных гетероциклических соединений, труднодоступных другими методами, включая биологически активные вещества. На сегодняшний день, наиболее удобным методом получения солей N-аминокатионов является реакция прямого аминирования гетероциклических соединений O-замещенными гидроксилaminaми. Несмотря на то, что данная реакция получила широкое распространение, ряд задач остались не решенными. Так, при наличии в молекуле субстрата нескольких неэквивалентных атомов азота или различных гетероатомов, способных к аминированию, возникает проблема региоселективности аминирования по тому или иному положению. Несмотря на то, что в реакцию N-аминирования вводился широкий круг самых различных гетероциклических соединений, их относительная реакционная способность систематически не исследовалась. В связи с этим актуальной задачей является изучение как субстратной, так и позиционной селективности N-аминирования различных азотистых гетероциклических соединений. Важным является выявление факторов, определяющих реакционную способность и региоселективность реакции, а также выявление структурно-кинетических закономерностей.

Цели работы. Изучение субстратной и позиционной селективности N-аминирования различных азотистых гетероароматических соединений, выявление факторов, определяющих реакционную способность и региоселективность реакции. Исследование особенностей строения N-аминокатионов азинов методами ЯМР и РСА, а также разработка методов синтеза аннелированных производных 1,2,4-триазола исходя из N-аминокатионов гетероароматических соединений.

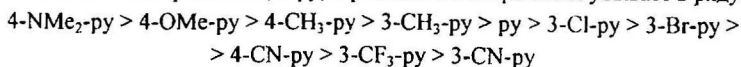
Научная новизна и практическая значимость. Исследовано N-аминирование 2-X-замещенных пиразинов ($X = H, Me, Et, Pr, i-Pr, t-Bu, CH(OH)Me, NH_2, NHAc, OMe, Cl$). Показано, что их взаимодействие с O-мезитиленсульфонилгидроксилaminом приводит к мезитиленсульфонатам 2-X-1-амино- и 3-X-1-аминопиразиниевых катионов, причем в случае $X = t-Bu, OMe, Cl$ реакция N-аминирования осуществляется региоселективно с образованием 3-замещенного катиона. В случае пиразинов с сильными акцепторными заместителями ($X = CO_2Me, CN$) продуктов N-аминирования не наблюдали. Строение N-аминокатионов установлено с помощью методов ЯМР

^1H , ^{13}C и PCA. Заместитель X в 2-X-замещенных пиразинах существенно влияет на региоселективность N-аминирования. В случае алкильных заместителей она определяется преимущественно стерическим эффектом заместителя X. В случае же гетероатомных заместителей, важную роль играют также и электронные эффекты: резонансный и индукционный. Методом DFT/PBE/3z оценены активационные барьеры N-аминирования O-метилсульфонил-гидроксиламином по атомам азота 2-X-пиразинов. Найдена линейная корреляционная зависимость логарифма соотношения образующихся изомерных катионов от разности рассчитанных активационных барьеров аминирования 2-X-пиразинов.

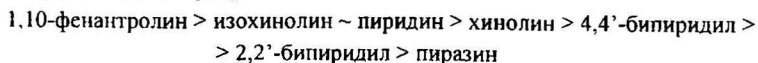
Рентгеноструктурное исследование мезитилсульфонатов 1-амино-, 1,2-диамино-, 1-амино-3-хлор-, 1-амино-3-метокси- и 1-амино-3-ациламинопиразиниевых ионов показало, что заместитель существенно влияет на геометрию аминокатионов. Квантово-химические расчеты методом DFT хорошо воспроизводят их геометрию. Основными синтонами, определяющими кристаллическую структуру солей, являются фрагменты N-H...O, приводящие, в зависимости от заместителя, к супермолекулам или цепочкам/лентам.

В отличие от 2-метилтиопиридинов, аминирование 2-метилтиопиразина, 2-метилтиопиримидина и 2-метилтио-4,6-диметилпиримидина происходит как по атому азота, так и по атому серы. Соотношение скоростей аминирования данных азидов по атомам азота и серы зависит от расположения гетероатомов в цикле и экранирования реакционного центра. Разность активационных барьеров, оцененных методом DFT PBE/3z, для N- и S-аминирования хорошо согласуется с относительными скоростями реакции.

Выявлены структурно-кинетические закономерности реакции аминирования азотистых гетероароматических соединений. Найдено, что активность 3- и 4-X пиридинов (X-ру) в реакции аминирования убывает в ряду:



Реакционная способность 3- и 4-замещенных пиридинов хорошо описывается уравнением Гаммета и его модификациями. Показано, что скорость N-аминирования азотистых гетероциклов существенно зависит от строения их остова и уменьшается в ряду:



Показано, что логарифм относительной константы скорости N-аминирования коррелирует как с относительным сродством к нитрений-катиону, оцененным

методами DFT/PBE/3z и DFT/B3LYP/L2, так и с разностью активационных барьеров, рассчитанных методом DFT/PBE/3z.

С использованием солей N-аминокатионов пиридина, 2,2'- и 4,4'-бипиридина, 8-гидроксихинолина и 2-аминопиразина предложены удобные методы синтеза аннелированных производных [1,2,4]триазола. Показано, что 1-амино- и 1-амино-2,3,5,6-тетраметилпиразиний мезитиленсульфонаты вступают в реакцию с перфторбензонитрилом и перфторпиридином с образованием N-перфторарилзамещенных N-иминов.

Изучение закономерностей N-аминирования азотистых гетероциклов имеет важное практическое значение, так как образующиеся N-аминокатионные соли широко используются в синтезе конденсированных полициклических гетероциклов, которые проявляют разнообразную биологическую активность: являются ингибиторами различных киназ, антагонистами адениновых, меланиновых и других рецепторов, рассматриваются как перспективные лекарства для лечения болезни Альцгеймера.

Апробация работы. Основные результаты работы обсуждены на Объединенном семинаре НИОХ СО РАН, отдельные части работы были представлены на российских и международных конференциях.

Публикации. Основные результаты работы опубликованы в 2 статьях в журналах списка ВАК, в 1 сборнике материалов конференции (Кисловодск, 2009) и 3 тезисах докладов (Новосибирск, 2007; Москва, 2006).

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 127 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературных данных, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы (180 наименований). Работа содержит 71 схему, 13 рисунков и 10 таблиц.

Основное содержание работы

Во **введении** кратко обоснована актуальность работы, сформулированы цели, показаны научная новизна и практическая значимость работы.

Первая глава посвящена обзору литературы по теме диссертации. В ней рассмотрены методы генерирования N-аминокатионов гетероароматических соединений, а также их синтетическое использование.

Во **второй главе** рассматриваются вопросы региоселективности N-аминирования монозамещенных пиразинов, а также некоторых 2-метилтиозамещенных азинов. Кроме того, обсуждаются особенности строения X-1-аминопиразиниевых катионов.

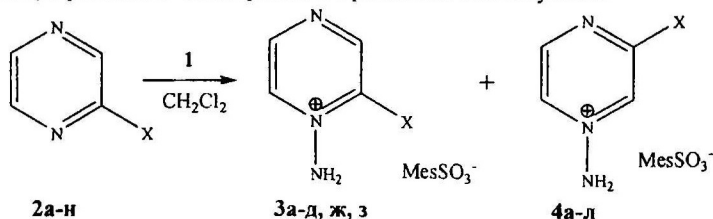
Третья глава посвящена изучению относительной реакционной способности N-гетероароматических соединений в реакции N-аминирования и поиску структурно-кинетических закономерностей. Также в данной главе представлено синтетическое использование некоторых солей N-аминокатионов.

Четвертая глава – экспериментальная часть. В ней представлены данные по использованным реактивам, оборудованию, методикам проведения экспериментов.

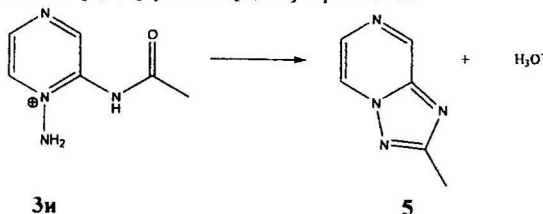
В **приложениях** представлены данные рентгеноструктурного анализа мезитилсульфонатов X-1-аминопиразиний катионов, а также структуры переходных состояний реакции N-аминирования 2-замещенных пиразинов O-мезитилсульфонилгидроксиламином.

1.1. Получение X-1-аминопиразиний катионов и установление их строения

Действием O-мезитилсульфонилгидроксиламина (**1**) на 2-X-замещенные пиразины **2a-l**, в CH_2Cl_2 при 0°C получены мезитилсульфонаты катионов **3a-d, ж, з** и **4a-l**. Пиразины **2m, n** с акцепторными заместителями ($\text{X} = \text{CN}$, COOMe) в реакцию N-аминирования с реагентом **1** не вступают.



Катион **3и** непосредственно наблюдать не удалось, т.к. он в условиях реакции претерпевал быструю внутримолекулярную циклизацию с образованием 2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразина **5**.



Строение катионов подтверждено данными спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C . Для отнесения сигналов в спектрах ЯМР ^1H использовали эффект Оверхаузера (NOESY), который наблюдался между близко расположенными в пространстве

протонами группы NH_2 и H^b (H^2). Для отнесения сигналов в спектрах ^{13}C ЯМР использовали ^1H - ^{13}C COSY спектроскопию (COLOC и HXCO). КССВ $J(^1\text{H}, ^1\text{H})$ определены, исходя из анализа соответствующих спиновых систем, сопоставлением симулированных и экспериментальных спектров ЯМР ^1H .

Строение катионов **3а,з** и **4и-л** подтверждено также данными РСА. Как видно из рис. 1, остов катионов **3а,з**, **4и-л** практически плоский и, судя по валентным углам, атомы С и N имеют гибридизацию, близкую к sp^2 . Атом азота аминогруппы выведен из плоскости пиразинового кольца незначительно. Для всех катионов значения углов $\text{C}^2\text{N}^1\text{C}^6$ превышают таковые углов $\text{C}^3\text{N}^4\text{C}^5$, что находится в соответствии с правилом Бента. В катионах **3а,з**, **4и,к** аминогруппа имеет пирамидальную конфигурацию (сумма углов $\text{N}^1\text{N}^7\text{H}^7$, $\text{N}^1\text{N}^7\text{H}^{7'}$ и $\text{H}^7\text{N}^7\text{H}^{7'}$ меньше 180°), а в катионе **4л** ее конфигурация близка к планарной. Во всех случаях, кроме катиона **3з**, длина связи $\text{N}^1\text{-NH}_2$ (1.335-1.385 Å) меньше таковой для одинарной связи $\text{N}_{\text{планарн}}\text{-N}_{\text{планарн}}$ (1.401 Å) или $\text{N}_{\text{планарн}}\text{-N}_{\text{пирамид}}$ (1.420 Å), но существенно больше длины двойной связи N=N (1.25 Å), что свидетельствует о слабом вовлечении неподеленной электронной пары аминогруппы в сопряжение с пиразиновым фрагментом. Это может быть отражено вкладом предельной структуры **А** в резонансный гибрид. Введение акцепторного заместителя в пиразиновое кольцо ($\text{X} = 3\text{-Cl}$) приводит к укорочению связи N-NH_2 , благодаря увеличению сопряжения.

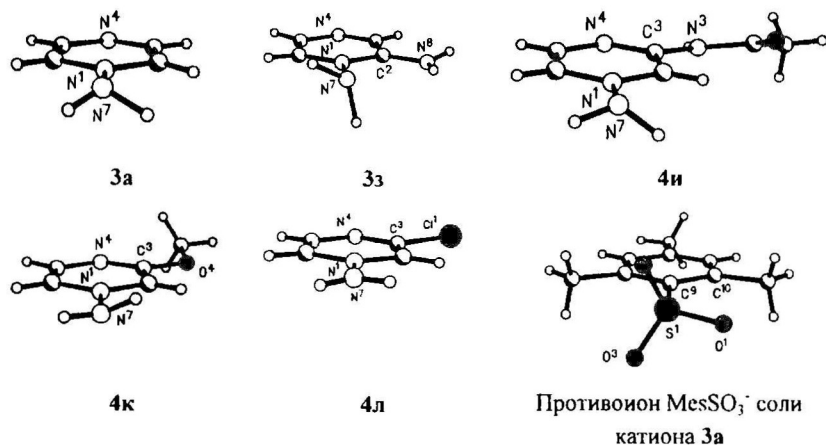
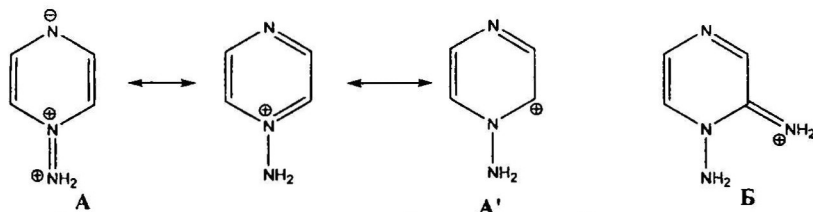


Рис. 1. Геометрия катионов **3а,з**, **4и-л** и аниона MesSO_3^- по данным РСА.



Введение донорных заместителей в положение 2 должно приводить к увеличению вклада структуры **A'** и понижению кратности связи N-N. Это проявляется для катиона **3з**: длина связи N^1-NH_2 (1.42 Å) близка к длине ординарной связи N-N (1.44 Å), тогда как связь C^2-NH_2 (1.31 Å) укорочена и близка по длине к обычной двойной связи $C_{sp^2}=N$ (1.30 Å). Последнее можно объяснить существенным вкладом иминиевой структуры (**Б**) в резонансный гибрид. Длины углерод-углеродных связей пиразинового кольца катионов **3а,з**, **4и-л** близки к таковым пиразина, при этом введение донорных заместителей в положения 2, 3 приводит к удлинению связи между атомами C^2 и C^3 .

Как полуэмпирические, так и неэмпирические методы дают геометрию катионов, близкую к экспериментальной, однако, как правило, рассчитанные длины связей несколько завышены. Наиболее близкие значения длин связей к экспериментальным получены методом DFT [PBE/3z и B3LYP/6-31G++(2dp)], среднее отклонение длин связей CC, CN, CO, NN и CCl от экспериментальных значений составляет 0.014 и 0.016 Å, соответственно. Расчеты методами AM1 и PM3 дают средние отклонения несколько большие (0.033 и 0.038 Å, соответственно). Квантово-химические расчеты для всех катионов предсказывают гибридизацию атома азота аминогруппы близкую к sp^3 .

Рассмотрение архитектуры кристаллов солей катионов **3а,з**, **4и-л** показало, что основными синтонами, определяющими их кристаллическую структуру, являются фрагменты N-H...O, приводящие к супермолекулам (0D архитектура) в случае мезитиленсульфонатов катионов **4к** и **4л**, или цепочкам/лентам (1D архитектура) для мезитиленсульфонатов катионов **3а,з**, **4и**. В случае катиона **3з**, благодаря водородным связям $N^8-H^8...N^4$, ленты объединены в слои, параллельные плоскости *ab*.

1.2. Региоселективность N-аминирования монозамещенных пиразинов

По данным ПМР установлен количественный состав смесей изомерных катионов, образующихся в результате реакции аминирования 2-Х-пиразинов. Соотношение 3/4 составило: 1 (X=H), 0.67 (X = Me), 0.32 (X = Et), 0.33 (X = *n*-Pr), 0.095 (X = *i*-Pr), 0.33 (X = CH(OH)Me), 2.55 (X = NH₂), 0.34 (X = NHAc). Соотношение катионов **3** и **4** является кинетически контролируемым. Показано, что не происходит переноса аминогруппы с катиона **3а** на такие молекулы как

пиридин и мезитилен. Выдерживание катионов **3з**, **4и**, **к**, **л** в ДМСО при 100°C в течение 3 ч не приводит к появлению изомерного катиона.

Направление реакции N-аминирования монозамещенных пиразинов существенно зависит от природы заместителя. Роль стерического эффекта явным образом прослеживается в ряду алкилзамещенных пиразинов **2б-е**. Соотношение 2-Х и 3-Х изомеров при N-аминировании **3/4** уменьшается с увеличением эффективного объема заместителя, а в случае X = *t*-Bu наблюдалось образование только 3-замещенного катиона **4е**. В рамках принципа линейности свободных энергий (ЛСЭ) нами найдены корреляционные соотношения, связывающие значение $\lg(3/4)$ со стерическими константами заместителей X (X = H, Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr):*

$$\lg(3/4) = (-0.19 \pm 0.07) + (0.84 \pm 0.15) E_s^\circ \quad (1)$$

$$r = 0.958, s = 0.13, n = 5$$

$$\lg(3/4) = (-0.18 \pm 0.04) - (0.41 \pm 0.03) F \quad (2)$$

$$r = 0.990, s = 0.06, n = 5$$

Следует отметить, что рассчитанная по уравнению (1) для X = *t*-Bu доля катиона **3е** весьма мала (~1%), что соответствует экспериментальным данным.

В случае остальных заместителей должны быть существенны также и электронные эффекты. В пользу этого свидетельствует следующее трехпараметровое уравнение, связывающее $\lg(3/4)$ с константами E_s° , σ_R° и σ_I^\dagger :

$$\lg(3/4) = (-0.24 \pm 0.08) + (0.87 \pm 0.98) \sigma_I - (1.03 \pm 0.60) \sigma_R^\circ + (0.94 \pm 0.11) E_s^\circ$$

$$r = 0.977, s = 0.12, n = 8 \quad (3)$$

Данное уравнение удовлетворительно описывает поведение пиразинов **2а-и**. Однако оно предсказывает образование 2-х изомеров при аминировании пиразинов **2к**, **л**, что противоречит экспериментальным данным. Возможно, это связано с эффектом неблагоприятного взаимодействия не вовлеченных в $\pi\pi$ -сопряжение неподеленных пар атомов хлора или кислорода заместителя X с электронными парами атома кислорода группы OSO₂Me_s в переходном состоянии реакции аминирования 2-Х-пиразинов по атому N¹.

* Константы E_s° , свободные от эффектов сверхсопряжения α -C-H и α -C-C связей, связаны с константами E_s Тафта следующим уравнением: $E_s^\circ = E_s - 0.33(3-n_H) + 0.13n_C$

† Константы E_s° для заместителей NH₂ и NHAc получены исходя из принципа изостерности

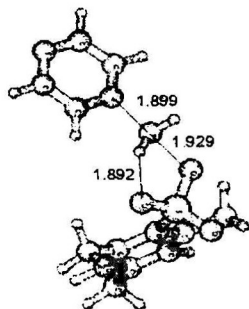


Рис. 2.

Методом DFT с использованием функционала PBE в базе 3z (программа PRIRODA) выявлено переходное состояние реакции аминирования пиразина с реагентом 1 (рис 2). Это состояние имеет одну мнимую частоту (368 см^{-1}), а колебательный вектор отвечает движению группы NH_2 от атома кислорода сульфогруппы к атому азота пиразина. При применении процедуры IRC, система приходила либо к продуктам реакции, либо к исходным реагентам. При поиске переходных состояний в случае замещенных пиразинов ($\text{X} = \text{CH}_3$, CH_2CH_3 , $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, *i*-Pr, *n*-Pr, Cl, OCH_3 , NH_2 , CN), рассматривались 4 варианта расположения заместителей в пиразиновом кольце, и были выбраны структуры с минимальной энергией. В тех случаях, когда переходное состояние имело несколько конформаций, выбор производился в пользу конформации с минимальной энергией. Во всех случаях атомы азота пиразина и аминогруппы и атом кислорода сульфогруппы лежат практически на одной линии (угол N-N-O = $173 - 176^\circ$), что характерно для реакций $\text{S}_{\text{N}}2$ -типа. Рассчитанные активационные энергии согласуются с экспериментальными данными, о чем свидетельствует наличие корреляционной зависимости между логарифмами соотношения 2-X и 3-X-1-аминопиразиний катионов и разностью энергий активации их образования:

$$\lg 3/4 = (-0.28 \pm 0.08) - (0.042 \pm 0.009) \Delta E^\ddagger_{\text{calc}} \quad (4)$$

$$r = 0.91, s = 0.21, n = 7$$

Расчеты предсказывают преимущественное образование 3-замещенного изомера в случае аминирования 2-X-пиразинов, где $\text{X} = \text{Cl}$, OMe, (разность энергий активации образования изомеров довольно велика и составляет ~ 3.2 и ~ 5 ккал/моль, соответственно). Расчет также предсказывает высокий барьер активации при аминировании 2-цианопиразина, что согласуется с данными об инертности соединения 2м в реакции аминирования.

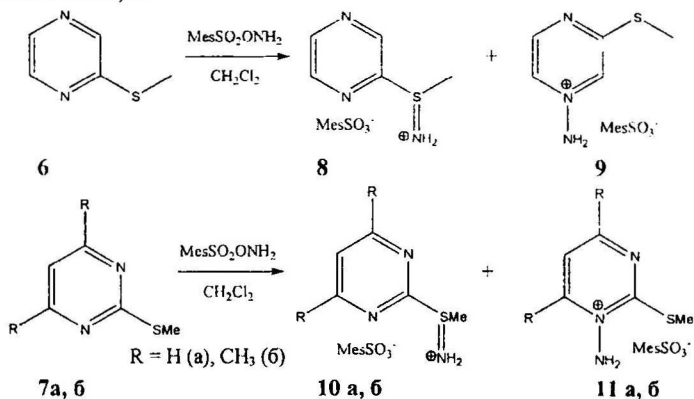
1.3. Особенности аминирования метилтиозамещенных азинов

О-метилтенсульфонилгидроксиламином

Согласно литературным данным, алкилтиозамещенные пиридины при действии реагента 1 образуют соответствующие аминосульфониевые соли. В связи с этим представлялось интересным ввести в реакцию с реагентом 1 метилтиозамещенные азины. В качестве объектов исследования нами были

выбраны 2-метилтиопиразин (6), 2-метилтио- (7а) и 2-метилтио-4,6-диметилпиримидин (7б).

Оказалось, что взаимодействие азинов 6 и 7а,б с О-мезитиленсульфонилгидроксиламином приводит как к продуктам S-аминирования - аминосульфониесвым катионам 8 и 10а,б, так и к продуктам N-аминирования - катионам 9 и 11а,б.



Строение генерированных катионов установлено методом ЯМР ¹H и ¹³C. Для отнесения сигналов в спектре ПМР катионов 8 и 9 использовали метод NOESY. Применение этого метода основано на обнаружении эффекта Оверхаузера между близко расположенными в пространстве протонами группы NH₂ и H²⁽⁶⁾ в ионе 9, и протонами группы NH₂ и CH₃ в ионе 8. Для отнесения сигналов в спектрах ЯМР ¹³C ионов использовали двумерную протон-углерод спинную корреляционную спектроскопию (HXSQ).

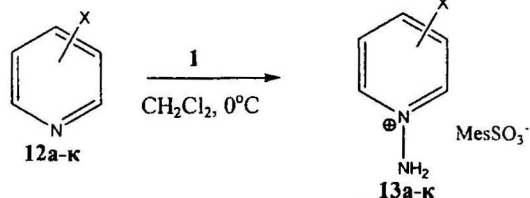
Образование катионов 8-11 является, как и в случае аминирования пиразинов, кинетически контролируемым процессом. В пользу этого свидетельствует тот факт, что при выдерживании растворов мезитиленсульфонатов катионов 8, 10а,б в DMSO-d₆ при температуре 60°C в течение 12 часов в спектрах ПМР не появляются сигналов второго изомера. Рассчитанные методом DFT/PBE/3Z значения энергетических барьеров внутримолекулярной перегруппировки катиона 10а в ион 11а и обратно - велики (279 и 290 кДж/моль, соответственно), что также отвечает кинетическому контролю реакции аминирования.

С учетом статистического фактора отношение парциальных констант скоростей образования катионов S- и N-типа равно 3.3:1 (8: 9), 17.8:1 (10а: 11а) и 29:1 (10б: 11б). Во всех случаях S-центр в азинах проявляет большую нуклеофильность по сравнению с N-центром. Меньшая относительная доля

катиона **11б** по сравнению с ионом **11а**, по-видимому, обусловлена большим стерическим экранированием N-центра по сравнению с S-центром соседней группой CH_3 . Поскольку региоселективность аминирования по N- и S-пути определяется разностью энергий соответствующих переходных состояний, нами проведен их поиск методом DFT/PBE/3z. Сопоставление значений логарифмов парциальных констант аминирования по атомам S и N с разностью соответствующих энергетических барьеров показало, что рассчитанные и экспериментальные данные соответствуют друг другу. Оценка на основе линейной экстраполяции отношения констант скоростей образования S- и N-аминокатионов при аминировании 2-тиометилпиридина указывает на то, что доля N-аминопиридиний катиона очень мала (<1%), что соответствует экспериментальным данным.

§ 2.1. Относительная реакционная способность 3- и 4-замещенных пиридинов

При аминировании пиридинов **12а-к** реагентом **1** в CH_2Cl_2 образуются соответствующие N-аминопиридиниевые соли. Реакция N-аминирования пиридинов является кинетически контролируемой, т.к. не происходит переноса аминогруппы с ионов **13а,з,е** на 4-диметиламинопиридин, а также с иона **13ж** на 1,10-фенантролин в растворе в ДМСО- d_6 вплоть до 100°C .



X = H (**а**), 3-Me (**б**), 4-Me (**в**), 3-Cl (**г**), 3-Br (**д**), 3- CF_3 (**е**), 4-OMe (**ж**), 3-CN (**з**), 4-CN (**и**), 4-NMe₂ (**к**)

Методом конкурентной кинетики были определены относительные константы скорости N-аминирования замещенных пиридинов, они уменьшаются в ряду:

4-NMe₂ > 4-OMe > 4-Me > 3-Me > H > 3-Cl > 3-Br > 4-CN > 3-CF₃ > 3-CN

$k_{\text{отн}}$	22.8	3.12	1.81	1.75	1	0.081	0.079	0.057	0.048	0.030
------------------	------	------	------	------	---	-------	-------	-------	-------	-------

Видно, что донорные заместители ускоряют реакцию, а акцепторные – замедляют, что характерно для реакции кватернизации пиридинов. Сопоставление логарифмов относительных констант скорости N-аминирования пиридинов с σ -константами Гаммета дает следующую корреляционную зависимость (рис. 3):

$$\lg(k_X/k_H) = (-0.170 \pm 0.071) + (-2.09 \pm 0.16) \sigma$$

$$r = 0.978, s = 0.22, N = 10$$

При раздельном рассмотрении реакционных серий для 3-Х- и 4-Х-пиридинов в реакции аминирования качество корреляционных зависимостей улучшается:

$$\lg (k_{4-X}/k_H) = (-0.041 \pm 0.027) + (-1.75 \pm 0.05) \sigma_p$$

$$r = 0.998, s = 0.06, N = 5$$

$$\lg (k_{3-X}/k_H) = (-0.009 \pm 0.043) + (-2.88 \pm 0.12) \sigma_m$$

$$r = 0.997, s = 0.07, N = 6$$

Видно, что, как и в случае алкилирования и протонирования, константы σ_p переоценивают электронодонорный и недооценивают электроноакцепторный эффект заместителя в 4-ом положении. Это может быть объяснено тем, что

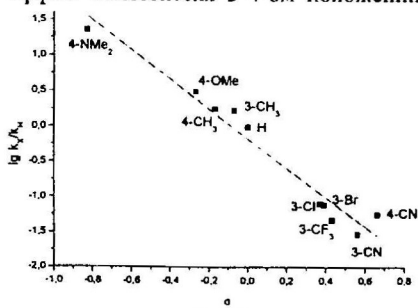


Рис. 3.

неподеленная электронная пара пиридина, участвующая в реакции, находится в плоскости, ортогональной π -системе кольца, и, соответственно, не может вовлекаться в π, π -сопряжение. Использование полярных констант (σ^+ , σ^-) не приводит к улучшению корреляционных зависимостей ($r = 0.936$ и 0.849 , соответственно).

Интересно было оценить относительные вклады резонансного и индуктивного эффектов в реакционную способность 3- и 4-Х-пиридинов. Так, обнаружены следующие корреляции логарифмов относительных констант скорости с константами σ_I и σ_R :

$$\lg (k_{3-X}/k_H) = (-0.034 \pm 0.222) + (-3.13 \pm 0.54) \sigma_I + (-2.17 \pm 0.55) \sigma_R$$

$$r = 0.970, s = 0.31, N = 6$$

$$\lg (k_{4-X}/k_H) = (-0.096 \pm 0.082) + (-1.69 \pm 0.26) \sigma_I + (-2.88 \pm 0.26) \sigma_R$$

$$r = 0.997, s = 0.11, N = 5$$

Как и следовало ожидать, в случае 4-Х-пиридинов большее влияние оказывает резонансный эффект ($\rho_R/\rho_I \sim 1.7$). Для сравнения, в случае реакции этилирования 4-Х-пиридинов $\rho_R/\rho_I \sim 0.83$, а для протонирования $\rho_R/\rho_I \sim 0.52$. Для 3-Х-пиридинов соотношение ρ_R/ρ_I близко для реакций N-аминирования, N-метилирования, N-этилирования и протонирования и равно, соответственно, 0.69, 0.41, 0.43 и 0.43. Увеличение вклада резонансного эффекта в обеспечение реакционной способности пиридинов в реакции N-аминирования, по-видимому, обусловлено развитием положительного заряда на пиридиновом кольце при достижении переходного состояния. В пользу чего свидетельствует улучшение

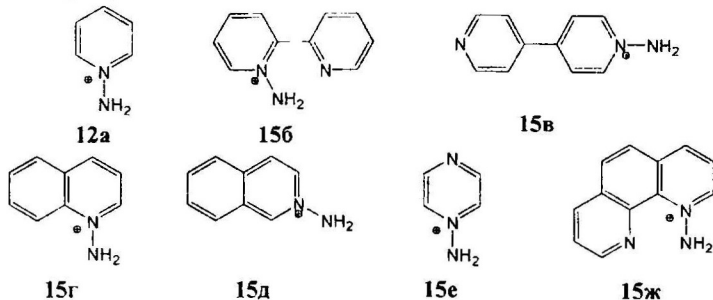
качества корреляционных зависимостей при использовании констант σ_R^+ -констант заместителей вместо σ_R -констант.

$$\lg(k_{3.X}/k_H) = (-0.01 \pm 0.09) + (-2.93 \pm 0.23) \sigma_I + (-1.77 \pm 0.74) \sigma_R^+ \\ r = 0.991, s = 0.13, n = 6$$

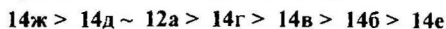
$$\lg(k_{4.X}/k_H) = (-0.01 \pm 0.01) + (-2.20 \pm 0.03) \sigma_I + (-2.70 \pm 0.02) \sigma_R^+ \\ r = 0.9999, s = 0.01, n = 5$$

§ 2.2. Относительная реакционная способность гетероароматических соединений

При взаимодействии пиридина (12а), 2,2'-бипиридила (14б), 4,4'-бипиридила (14в), хинолина (14г), изохинолина (14д), пиазина (14е), 1,10-фенантролина (14ж) с реагентом 1 образуются соответствующие мезитилсульфонаты N-аминокатионов 12а, 15б-ж.



Используя метод конкурентной кинетики, мы установили, что скорость аминирования азинов уменьшается в следующем ряду*:



$k_{отн}$	9.57	1.06	1	0.537	0.375	0.149	0.0524
-----------	------	------	---	-------	-------	-------	--------

Сопоставление логарифмов относительных констант скорости аминирования и метилирования замещенных пиридинов дает следующее корреляционное соотношение хорошего качества:

$$\lg k_{отн}(NH_2) = (-0.0094 \pm 0.026) - (1.21 \pm 0.04) \lg k_{отн}^{Me} \\ r = 0.997, s = 0.04, n = 4$$

Аналогичная зависимость наблюдается и при сопоставлении логарифмов относительных констант скорости аминирования и этилирования:

$$\lg k_{отн}(NH_2) = (-0.094 \pm 0.037) - (1.05 \pm 0.04) \lg k_{отн}^{Et} \\ r = 0.995, s = 0.10, n = 8$$

* При расчете относительной скорости учитывался статистический фактор

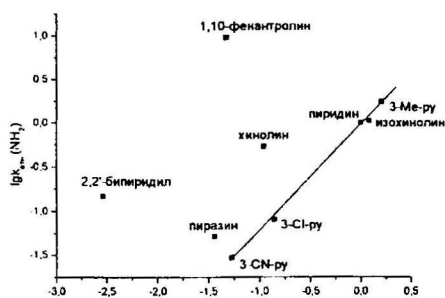


Рис. 4.

Аннелирование дополнительного ароматического кольца в случае хинолина приводит к большему снижению активности последнего в реакции метилирования, чем аминирования, что, по-видимому, обусловлено большим стерическим взаимодействием MeI с атомом Н⁸. В то же время, константы скорости аминирования пиридина и изохинолина близки друг к другу, это показывает, что электронные эффекты аннелирования невелики. Примечательны значительно более высокие скорости N-аминирования 1,10-фенантролина и 2,2'-бипиридила, по сравнению с таковыми для метилирования. Такое поведение соединений **14б, ж** может быть связано с образованием внутримолекулярной водородной связи в переходном состоянии, что значительно снижает его энергию. В пользу этого свидетельствуют данные

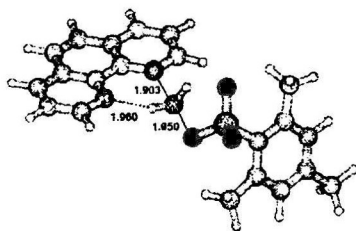


Рис. 5.

Сопоставление логарифмов относительных констант аминирования соединений **12а-к, 14г-е** с величинами их средства к протону (РА) приводит к следующей корреляционной зависимости:

$$\lg k_{\text{отн.}} = (-21.4 \pm 1.8) + (0.0227 \pm 0.0020) \text{РА}$$

$$r = 0.961, s = 0.26, n = 13$$

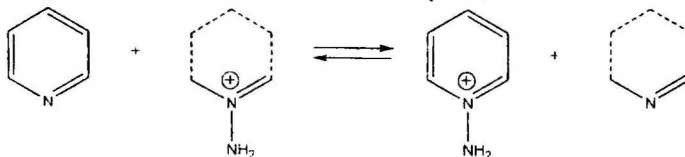
Данные о средстве к протону соединений **14б, в, ж** в литературе отсутствуют.

Ранее показано, что региоселективность N-аминирования 1,10-фенантролинов коррелирует с относительной устойчивостью образующихся

Однако, расширение ряда N-гетероароматических соединений выявляет существенные различия для этих двух типов реакций. Как видно из рис. 4, точки, относящиеся к хинолину, 2,2'-бипиридилу и 1,10-фенантролину, существенно отклоняются от линии, отвечающей корреляционной зависимости для пиридинов.

квантово-химических расчетов переходных состояний (DFT PBE/3z) (рис. 5). Расстояния между соответствующими атомами азота гетероциклических соединений **14б, ж** и атомом водорода NH₂-группы составляют 2.013 и 1.960 Å, соответственно, что указывает на наличие водородной связи.

изомеров (Андреев Р. В. и др. *ЖОрХ*, 2004(40). с. 1426). Относительная устойчивость катионов **12а-г,е-к**, **15б-ж** нами была оценена из расчета методом DFT/PBE/3Z с использованием изодесмической реакции:



$$\Delta A(\text{NH}_2^+) = E(1-\text{NH}_2-\text{X-Py}) + E(\text{Py}) - E(\text{X-Py}) - E(1-\text{NH}_2-\text{Py})$$

Обнаружена удовлетворительная корреляция между логарифмами относительных скоростей аминирования ($\lg k_{\text{отн}}$) и относительной устойчивостью аминокатионов [$\Delta A(\text{NH}_2^+)$](рис. 6):*

$$\lg k_{\text{отн}} = (-0.34 \pm 0.06) + (0.023 \pm 0.002) \cdot \Delta A(\text{NH}_2^+)$$

$$r = 0.975, s = 0.21, n = 14$$

Аналогичное корреляционное соотношение было получено при использовании величин $\Delta A(\text{NH}_2^+)$, рассчитанных методом DFT/B3LYP/L2:*

$$\lg k_{\text{отн}} = (-0.33 \pm 0.06) + (0.022 \pm 0.002) \cdot \Delta A(\text{NH}_2^+)$$

$$r = 0.969, s = 0.23, n = 14$$

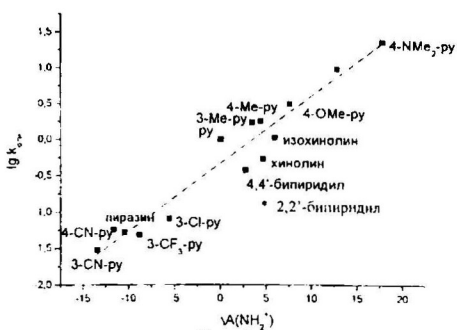


Рис. 6.

Точка, соответствующая 2,2'-бипиридилу, значительно отклоняется от данных зависимостей. Возможно, это обусловлено переоценкой методами DFT энергии водородной связи в основном состоянии аминокатиона **14б**.

Ранее было показано, что метод DFT/PBE/3Z правильно описывает региоселективность в реакции аминирования 2-Х-пиразинов. Нами были рассчитаны энергии активации взаимодействия ($E_a^{\text{расч}}$) гетероциклических соединений **12а-г,е-к** и **14б-ж** с реагентом **1**. Сопоставление $\lg k_{\text{отн}}$ с рассчитанными величинами энергий активации приводит к корреляционному уравнению (рис. 7):

$$\lg k_{\text{отн}} = (4.36 \pm 0.21) - (0.087 \pm 0.004) \cdot E_a^{\text{расч}}$$

$$r = 0.987, s = 0.148, n = 15$$

* Точка соответствующая 2,2'-бипиридилу не взята в корреляционную обработку, т.к. отклонение этой точки от расчетного значения превышает 2s.

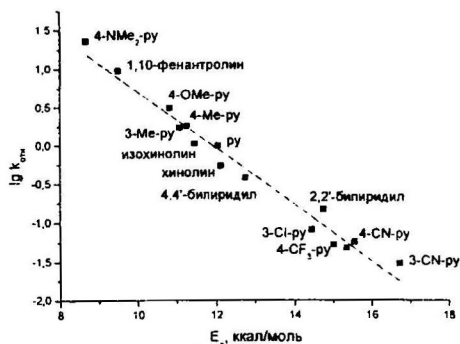
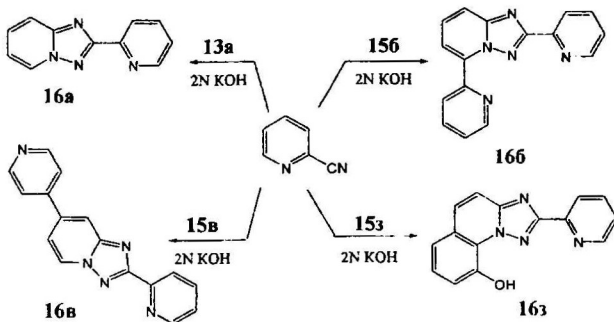


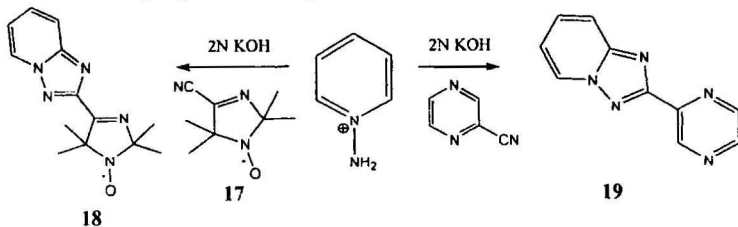
Рис. 7.

§ 2.3. Синтетическое использование солей N-аминокатионов

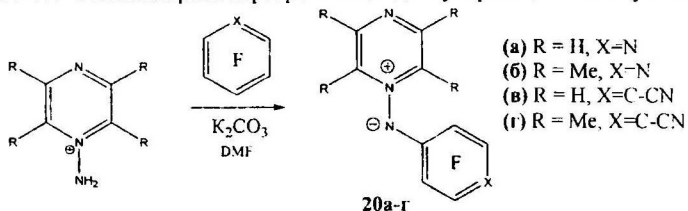
Ряд мезитиленсульфонатов катионов **13a**, **15б-е** и 1-амино-8-гидроксихинолина (**14з**) нами был введен в реакцию с 2-цианопиридином в основных условиях. В случае солей **13a**, **15б-в,з** были выделены продукты циклоприсоединения **16a-в,з** с выходами 40-60%, а для солей **15г,е** – димеры N-иминов.



Соль катиона **13a** в щелочных условиях была введена в реакцию с нитроксильным радикалом **17** и пиазинкарбонитрилом, в результате реакции были выделены продукты циклоприсоединения **18** и **19**.

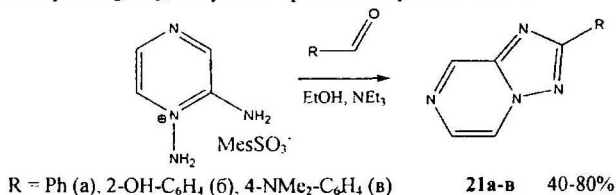


Мезитиленсульфонат **3а** в подобные реакции 1,3-присоединения не вступает. Однако, взаимодействие **3а**, а также 1-амино-2,3,5,6-тетраметилпиразиний мезитиленсульфоната с перфторпиридином и перфторбензонитрилом в ДМФ в присутствии K_2CO_3 приводит к образованию илидов **20а-г**. В то же время менее электрофильные соединения, такие как перфторбензол и моноклорпентафторбензол, в данную реакцию не вступают.

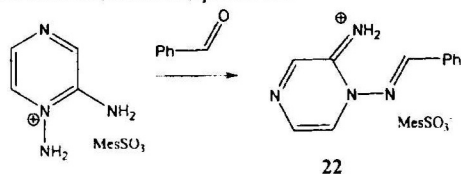


Отличительной особенностью илидов **20б,г** является уширение линий в спектре ЯМР ^{19}F , что, по-видимому, связано с затрудненным, из-за метильных групп, вращением вокруг связи N-N. Данные илиды являются малореакционноспособными соединениями и не вступают в реакцию с метилиодидом, диметилсульфатом, диметилацетилендикарбоксилатом и малеиновым ангидридом.

Триазолопиразины, аналогичные **16а**, могут быть получены конденсацией альдегидов с 1,2-диаминопиразиниевым ионом **3з**. В реакцию с мезитиленсульфонатом катиона **3з** были введены бензальдегид, 4-(диметиламино)-бензальдегид, салициловый альдегид. При проведении реакции в спирте с избытком триэтиламина в качестве основания, либо в системе ацетонитрил- K_2CO_3 , получены триазолопиразины **21а-в**.



При взаимодействии мезитиленсульфоната **3з** с бензальдегидом в спирте в отсутствие основания был выделен гидразон **22**.



ВЫВОДЫ

1. Установлено, что заместитель X в 2-X-пиразинах оказывает существенное влияние на региоселективность N-аминирования О-мезитиленсульфонилгидроксиламиноом. Для 2-алкилзамещенных пиразинов обнаружена линейная корреляция, связывающая логарифмы соотношений изомерных катионов со стерическими константами заместителя X. Для более широкого круга заместителей выполняется трехпараметровая корреляционная зависимость между логарифмами этих соотношений и константами заместителей X, характеризующими стерический, индукционный и резонансный эффекты. На основе квантово-химических расчетов предложен подход к предсказанию региоселективности N-аминирования азинов.
2. Обнаружено, что аминирование 2-метилтиоазиноз, в отличие от 2-метилтиопиридина, осуществляется как по атому серы, так и по атому азота.
3. Методом РСА выявлены особенности строения 1-амино-X-пиразиний катионов и кристаллической структуры их мезитиленсульфонатных солей. Геометрические параметры катионов, рассчитанные методом DFT, хорошо соответствуют экспериментальным данным.
4. Выявлены структурно-кинетические закономерности реакции аминирования азотистых гетероароматических соединений. Показано, что относительная реакционная способность замещенных пиридинов описывается в рамках уравнения Гаммета и его модификаций. Значения логарифмов относительных скоростей N-аминирования широкого ряда азотистых гетероароматических соединений коррелирует с относительной устойчивостью образующихся 1-аминокатионов, оцененной методами DFT/PBE/3z и DFT/B3LYP/L2, а также с рассчитанными методом DFT/PBE/3z энергиями активации.
5. С использованием солей N-аминокатионов пиридина, 2,2'- и 4,4'-бипиридина, 8-гидроксихинолина и 2-аминопиразина предложены удобные методы синтеза аннелированных производных [1,2,4]триазола. Показано, что 1-амино- и 1-амино-2,3,5,6-тетраметилпиразиний мезитиленсульфонаты вступают в реакцию с перфторбензонитрилом и перфторпиридином с образованием N-перфторарилзамещенных N-иминов.

Основное содержание диссертации опубликовано в работах:

1. Р.В. Андреев, Г.И. Бородин, А.Ю. Воробьев, Ю.В. Гатилев, В.Г. Шубин. Молекулярная и кристаллическая структура 1-амино-X-пиразиний мезитиленсульфонатов. // ЖОрХ. - 2008. - Т. 44. - Вып. 2. - С. 296-304.

2. G.I. Borodkin, A.Yu. Vorob'ev, M.M. Shakirov and V.G. Shubin. Regioselectivity in 2-X-pyrazine aminations by O-mesitylenesulfonylhydroxylamine. // Tetrahedron Letters. - 2009. - V. 50. - N. 49. - P. 6779-6782.

Основные результаты диссертации докладывались на следующих конференциях:

1. А.Ю. Воробьев, Г.И. Бородин, В.Г. Шубин. Относительная реакционная способность N-гетероароматических соединений в реакции аминирования О-мезитиленсульфонилгидроксиламином. Материалы Международной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений». Кисловодск. 2009. С. 291.
2. А.Ю. Воробьев, Г.И. Бородин, Р.В. Андреев, М.М. Шакиров, В.Г. Шубин. О региоселективности аминирования производных пиразина. Тезисы докладов Всероссийской научной конференции «Современные проблемы органической химии», посвященной 100-летию со дня рождения академика Н.Н. Ворожцова. Новосибирск. 2007. С. 52.
3. Р.В. Андреев, Г.И. Бородин, А.Ю. Воробьев, Ю.В. Гатилов, В.Г. Шубин. Молекулярная структура 1-аминопиразиний-катионов. Тезисы докладов Всероссийской научной конференции «Современные проблемы органической химии», посвященной 100-летию со дня рождения академика Н.Н. Ворожцова. Новосибирск. 2007. - С. 51.
4. А.Ю. Воробьев, Р.В. Андреев, Г.И. Бородин, Ю.В. Гатилов, М.М. Шакиров, В.Г. Шубин. Пиразины – модель для изучения региоселективности аминирования азинов. Тезисы докладов IX Научной школы - конференции по органической химии. Москва. 2006. - С. 112.

Формат бумаги 60x84 1/16. Объем печати 1 печ. лист.
Тираж 100 экз.

Отпечатано на ротапринтере Новосибирского института органической химии
им. Н.Н. Ворожцова СО РАН
630090, г.Новосибирск 90, пр. ак. Лаврентьева 9

